

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N° _____

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Mirtil, Jean BLOCH

Né le 2 Août 1914, à PARIS (Seine)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE CLINIQUE
DES ORGANO-SOUFRÉS

Traitement
de la colibacillose urinaire
par les sulfamides
et le benzylaminophénylsulfamide

Président : M. CHEVASSU, professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N° _____

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Mirtil, Jean BLOCH

Né le 2 Août 1914, à PARIS (Seine)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE CLINIQUE
DES ORGANO-SOUFRÉS

Traitement
de la colibacillose urinaire
par les sulfamides
et le benzylaminophénylsulfamide

Président : M. CHEVASSU, professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1939

I. — Professeurs

Anatomie
 Physiologie
 Physique médicale
 Chimie médicale
 Bactériologie
 Parasitologie et histoire naturelle médicale
 Pathologie médicale et générale
 Pathologie médicale
 Pathologie chirurgicale
 Anatomie pathologique
 Histologie
 Pharmacologie et matière médicale
 Thérapeutique
 Hygiène et médecine préventive
 Médecine légale
 Histoire de la médecine et de la chirurgie

Pathologie expérimentale et comparée
 Hydrologie thérapeutique et climatologie

Clinique médicale

Hygiène et clinique de la première enfance
 Clinique des maladies des enfants
 Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
 Clinique des maladies du système nerveux
 Clinique des maladies infectieuses

Clinique chirurgicale

Clinique ophtalmologique
 Clinique urologique

Clinique d'accouchements

Clinique gynécologique
 Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
 Clinique thérapeutique médicale
 Clinique oto-rhino-laryngologique
 Clinique thérapeutique chirurgicale
 Clinique propédeutique
 Clinique de la Tuberculose
 Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte
 Clinique cardiologie
 Assistance médico-sociale

Professeurs sans chaire

MM.
 ROUVIERE.
 Léon BINET.
 STROHL.
 POLONOVSKI.
 Robert DEBRE.
 BRUMPT.
 BAUDOUIN.
 ABRAMI.
 CHEVASSU.
 LEROUX.
 CHAMPY.
 TIFFENEAU.
 HARVIER.
 TANON.
 BALTHAZARD
 LAIGNEL-
 LAVASTINE
 FIESSINGER.
 CHIRAY.
 LOEPER.
 CARNOT.
 Marcel LABBE.
 CLERC.
 LEREBoullet
 NOBECOURT.
 H. CLAUDE.
 GOUGEROT.
 GUILLAIN.
 LEMIERRE.
 CUNEO.
 GOSSET.
 GREGOIRE.
 LENORMANT.
 TERRIEN.
 MARION.
 LEVY-SOLAL.
 COUVELAIRE.
 JEANNIN.
 MOCQUOT.
 OMBREDANNE
 RATHERY.
 LEMAITRE.
 Pierre DUVAL
 VILLARET.
 TROISIER
 MATHIEU.
 LAUBRY.
 N.....
 HOVELACQUE
 MULON.
 OLIVIER.
 VERNE.



II. — Agrégés en exercice

MM.
 AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 FENARD Henri Pathologie médicale.
 BERNARD EL. Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.). Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 CHEVALLIER Pathologie médicale.
 DOGNON Physique
 FUNCK-
 BENTANO Pathologie chirurgicale.
 FEY Urologie.
 GAILLARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.

MM.
 DE GAUDART
 D'ALLAINES .. Pathologie chirurgicale
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL . . Obstétrique.
 LAROCHE Guy. . Pathologie médicale
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.

LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 LEVY (M^{lle} J.) . . . Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI. . . Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-
 DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.

MM.
 PIEDELIEVRE. . . Médecine légale
 PORTES Obstétrique.
 RENARD (L.) . . . Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SANNIE Chimie biologique
 SENEQUE Pathologie chirurgicale
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.
 ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-
 BERT Physiologie.

MM.
 HEITZ-BOYER... Pathologie chirurgicale.
 LARDENNOIS .. Pathologie chirurgicale
 LE LORIER Obstétrique.
 SCHWARTZ ... Pathologie chirurgicale
 VAUDESCAL ... Obstétrique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.
 ALAJOUANINE..
 AUBERTIN
 BRULE
 CABROL
 DONZELOT ...
 DUVOIR
 LIAN
 PASTEUR-VAL-
 LERY-RADOT..
 SEZARY
 } Clinique médicale

MM.
 BASSET ..
 BROCC
 CADENAT
 GATELLIER
 MOURE
 QUENU
 VELTER
 } Clinique chirurgicale
 ECALLE ..
 METZGER ...
 } Clinique obstétricale

V. — Chargés de cours

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique
 LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique
 RUPPE Stomatologie.
 WEILL-HALLE Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A MON ONCLE ET A MA TANTE

Qui m'ont élevé et permis de continuer mes études.

En témoignage de mon affectueuse reconnaissance.

A MES PARENTS

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHEVASSU

*Professeur de Pathologie chirurgicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Chirurgien des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur*

Qui nous a fait le très grand hon-
neur d'accepter la présidence de cette
thèse.

Hommage respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ RICHET

*Professeur Agrégé de Physiologie
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur*

Hommage de mon admiration et de
mon respect.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CHEVALLIER

*Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Cochin
Officier de la Légion d'Honneur*

En témoignage de profonde recon-
naissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR DELAFONTAINE

Médecin de l'Hôpital de Saint-Denis

En témoignage de ma vive recon-
naissance.

A MES MAITRES A LA FACULTE DE MEDECINE
ET DANS LES HOPITAUX DE PARIS

Stage :

MONSIEUR LE PROFESSEUR SERGENT
MONSIEUR LE PROFESSEUR HARTMANN
MONSIEUR LE PROFESSEUR CUNEO

Externat :

MONSIEUR LE DOCTEUR DESPLATS
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ RICHET
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CHEVALLIER
MONSIEUR LE DOCTEUR GOUVERNEUR
MONSIEUR LE DOCTEUR HAMBURGER

A MES MAITRES A L'HOPITAL DE SAINT-DENIS

MONSIEUR LE DOCTEUR DELAFONTAINE
MONSIEUR LE DOCTEUR BLUM

Traitement de la colibacillose urinaire
par le P-amido-phénylsulfamide
et le benzylaminophénylsulfamide

INTRODUCTION

L'hexaméthylène-tétramine introduit depuis une trentaine d'années dans l'arsenal thérapeutique avait acquis une sorte de monopole dans le traitement des infections inflammatoires de la vessie et du bassin, mais son emploi n'est pas sans présenter parfois certains inconvénients : albuminurie, hématurie. Il en est de même des autres produits proposés pour le traitement des cystites : dérivés de l'acide salicylique, colorants, arsenicaux, et qui sont le plus souvent impuissants à combattre une infection grave.

Dans ces conditions, on comprend l'intérêt qui s'attache à toute nouvelle thérapeutique dans ce domaine.

Nous apportons les résultats de notre expérimentation, faite avec le benzyl-amino-phényl sulfamide (ou 46 R.P.) que nous avons employé sous forme de comprimés à 0 gr. 50, et désigné dans cette thèse par les initiales de B.A.Ph.S.

Nous avons suivi à l'hôpital de Montfermeil, dans

le service du Docteur GOURNAY, le traitement de plusieurs pyélonéphrites par ce corps, et au dispensaire prophylactique de Saint-Denis, dans le service de consultation du Docteur BLUM, un cas d'urétrite à colibacilles.

1° Après avoir résumé brièvement l'historique de la chimiothérapie soufrée;

2° Nous examinerons rapidement la composition chimique des différents produits organo-soufrés.

3° Nous étudierons, parmi les différents incidents ou accidents de cette thérapeutique organo-soufrée en général, surtout :

- Les cyanoses;
- Les accidents sanguins, avec un tableau des observations d'agranulocytose publiées jusqu'à présent;
- La question de l'atteinte de la spermatogénèse avec quelques documents personnels;
- Enfin les accidents rénaux.

4° Après avoir passé en revue le mécanisme de l'action des organo-soufrés dans la colibacillose urinaire;

Et l'étude expérimentale faite par différents auteurs de l'action des organo-soufrés sur le groupe Eberth-colibacille;

5° Nous donnerons des résumés ou des traductions des principales publications cliniques sur le traitement de la colibacillose et de certaines formes de bacilluries à Eberth, par le sulfamide et en particulier d'infections urinaires consécutives à des réten-

tions vésicales par hypertrophie prostatique ou rétrécissements urétraux.

6° Enfin, après les publications de WEINGARTEN et quelques autres auteurs sur le B.A.Ph.S., nous apporterons quelques observations personnelles.

7° Il nous a paru intéressant de mettre à jour la bibliographie des accidents par les organo-soufrés.

HISTORIQUE

La découverte et l'étude chimique du chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine par MIETCH et KLARER, date de 1932.

Ce n'est que trois ans plus tard que DOMAGK eut l'idée d'expérimenter ce produit dans l'infection streptococcique et découvrit l'action préventive absolument remarquable de ce corps. Dix souris furent infectées par des doses mortelles de streptocoques hémolytiques, puis traitées par le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine : toutes guérirent très rapidement. DOMAGK vérifia, de même, que l'infection disparaît d'autant plus vite que le traitement est précoce. Ces travaux furent à l'origine d'une chimiothérapie qui, en moins de deux ans, s'est étendue à de nombreuses infections.

Le 23 novembre 1935, M. et Mme J. TRÉFOUËL, F. NITTI et D. BOVET rapportèrent qu'ils avaient entrepris une étude systématique des composés azoïques de formule voisine du chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine et que les substances douées d'une activité antistreptococcique renfermaient, à côté de noyaux substitués variés, un fragment identique qui était, à lui seul, l'élément actif; ce noyau est le para-

amino-phényl-sulfamide, ou 1162F, qui est incolore.

Dans ses travaux, DOMAGK signalait que le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine efficace *in vivo*, était inactif *in-vitro*. J. TRÉFOUËL, F. NITTI, D. BOVET observèrent au contraire que le 1162F était doué de propriétés bactéricides et bactériostatiques *in vitro* sur certaines souches de streptocoques hémolytiques.

Il est également possible, comme l'ont montré BLISS et LONG, de rendre actifs *in vitro* certains composés azoïques qui se montraient inactifs contre certaines souches de streptocoques, en les réduisant avec le chlorhydrate de cystéine, qui réalise comme dans le corps humain la dissociation et libère le noyau sulfamidé.

Le para-amino-phényl-sulfamide aurait également une action empêchante contre certaines moisissures.

A la suite d'autres recherches, J. TRÉFOUËL, F. NITTI et D. BOVET purent démontrer que le composé azoïque sensibilisait l'organisme et qu'il était possible d'obtenir des phénomènes allergiques, soit en sensibilisant l'organisme avec le composant azoïque seul et en utilisant le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine pour provoquer l'injection déchainante, soit en agissant inversement, les conclusions de ces travaux paraissent donc être les suivantes :

— La qualité de la substance colorante ne joue aucun rôle, et toutes les modifications apportées dans

le deuxième noyau n'ont aucune influence sur son action antistreptococcique.

— Par contre, toute modification apportée sur le premier noyau supprime pratiquement cette action antistreptococcique.

— Le 1162 F. possède une action directe *in vitro* sur le streptocoque hémolytique.

— Les corps plus complexes, colorants ou non, qui ont une action bactéricide *in vivo*, en sont tous dérivés, et n'agissent que par coupure dans l'organisme.

— Le 1162 F. est moins sensibilisant que les composés colorés.

D'autre part ces arguments ont été discutés par P. GLEY et A. GIRARD, qui n'ont pas pu vérifier au cours de trois séries d'expériences, l'action antistreptococcique *in vitro* du 1162 F. et ont simplement noté l'atténuation de virulence des germes, action qu'ils ont observée également avec le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine; ils en concluent donc que, *in vitro*, les deux corps agissent parallèlement, c'est-à-dire peu.

Peut-être faut-il en conclure que, comparable à l'action des composés arsenicaux et mercuriels, l'action de ces corps ne se fait pas directement sur les germes, mais par l'intermédiaire de l'organisme dont ils accroissent le système de défense (LEVADITI et VAISMAN).

Utilisés primitivement dans les infections streptococciques, ces corps furent rapidement essayés sur

d'autres germes : le staphylocoque, le méningocoque et le gonocoque, le colibacille et le bacille typhique (LONG et BLISS).

Cette expérimentation fut d'ailleurs conduite souvent de façon imprudente — aux Etats-Unis et en Angleterre — alors que l'on ignorait la posologie de ces corps, les accidents et incidents qu'ils pouvaient provoquer chez l'homme.

Quoi qu'il en soit, BUTTLE, GRAY et STEPHENSON essayèrent avec succès le 1162 F. dans la méningococcémie de la souris; et les essais cliniques confirment son action.

En raison des rapports biologiques existant entre méningocoque et gonocoque, il était logique d'expérimenter sur celui-ci l'action du 1162 F. et des autres dérivés. Mais la difficulté d'obtenir au laboratoire une infection gonococcique virulente, d'évolution constante, empêcha longtemps l'étude expérimentale et c'est à la clinique que l'on a demandé les premiers résultats, et c'est à DEES et COLSTON en Amérique, DUREL en France, que l'on doit ces résultats.

Depuis, de nombreux corps ont été expérimentés :

En Allemagne GRÜTZ et FELKE expérimentent un dérivé étudié par DOMAGK : le D. B. 90;

R.-L. MAYER signale que le remplacement de l'amine du 1162 F. par un nitro : NO_2 , augmente l'activité antistreptococcique; ainsi sont obtenus des dérivés nitro-phényl-sulfamidés, aujourd'hui abandonnés à cause de leur toxicité.

En collaboration avec VAISMAN et GIRARD, LEVADITI

déclarait récemment avoir expérimenté environ 140 dérivés benzéniques sulfamidés, sulfonés ou sulfoxydés, azoïques ou non. Quelques-uns de ces corps se seraient révélés particulièrement curatifs.

De leur côté, TRÉFOUËL, F. NITTI et D. BOVET mettaient au point de nouveaux composés sulfonés ou sulfurés qui sont doués de propriétés non seulement antistreptococciques ou antigonococciques, mais encore se sont révélés d'excellents antipneumococciques.

Dernièrement EWINS et PHILIPPS préconisèrent l' α (p. amino-phényl-sulfamido) pyridine ou corps 693.

COMPOSITION CHIMIQUE DES DIFFERENTS PRODUITS

A l'heure actuelle, ont été employés dans la thérapeutique les produits suivants :

A) LES AMINO-PHÉNYL-SULFAMIDES :

1° Le para-amino-phényl sulfamide ou 1162 F dont la formule est la suivante :



soluble à 0,8 % ; on l'emploie sous forme de comprimés à 0 gr. 50 ou 0 gr. 30.

2° Parmi les dérivés colorés, nous trouvons le chlorhydrate de 4' sulfamido-2, 4 diamino-azobenzol.

3° Parmi les dérivés non colorés :

— le dérivé benzylé,

Benzyl para-amino-phényl-sulfamide ou 46 R.P.
nous y reviendrons.

— Un composé plus complexe, très soluble :

p- (γ-phénylpropyl) amino-phénylsulfamide α-γ-
disulfonate de sodium - ou 40 R. P.

4° Le D. B. 90 de DOMAGK est un disulfamide p. aminophénylsulfonyl-aminophényl-diméthylsulfamide

5° Le 109 M. est la Paraaminophénylsulfamide formaldéhyde sulfite de soude.

B) LES NITRO-PHÉNYL-SULFAMIDES : ont été abandonnés à cause de leur toxicité.

C) LES SULFOXYDES, parmi lesquels nous trouvons :

Le 4- nitro- 4' -aminodiphényl-sulfoxyde ou 62 G., que GIRARD, LEVADITI et VAISMAN ont signalé comme le plus actif parmi de nombreux corps étudiés par eux.

D) LES SULFONES : parmi lesquels le plus employé actuellement est le di (para-acétyl-aminophényl) sulfone, ou 1399 F., dont la formule est la suivante:



dans laquelle on ne trouve plus le groupement $\text{SO}^2 \text{NH}_2$, ce qui montre qu'il s'agit bien d'un corps très différent des précédents; il est presque insoluble dans l'eau.

E) Enfin le dernier-né : le α (p.-amino-phényl-sulfamido) pyridine ou corps 693.

MARSHALL, EMERSON et CUTTING ont étudié l'absorption et l'élimination de la para-amino-phényl-sulfamide :

De leurs travaux il ressort que ce corps passe très vite dans le sang, même lorsqu'il est donné uniquement par voie buccale. On le retrouve aussi dans le liquide céphalo-rachidien.

— Environ 80 % du produit s'élimine par l'urine, soit tel, soit sous forme de conjugué.

— Lorsque le produit est donné à doses rapprochées, le taux dans le sang augmente, et d'autre

part, on retrouve le corps pendant quelques jours après la dernière administration. Mais la majeure partie est éliminée au bout de 24 heures.

Ceci indique donc qu'il faudra donner une dose forte au début pour obtenir un taux de concentration convenable que l'on entretiendra par des doses moins fortes.

— Le *Benzylamino-phénylsulfamide* ou 46 R. P. est le corps que nous avons employé dans la thérapeutique des colibacilloses urinaires. C'est un produit incolore, insoluble dans l'eau.

Ce qui le caractérise essentiellement, *c'est sa très faible toxicité*. En effet, la benzylation de la p. amino-benzène-sulfamide diminue fortement la toxicité de ce corps. Le coefficient thérapeutique de la B.A.Ph.S. (C/T ou rapport de la dose thérapeutique et de la dose toxique) est inférieur à $1/40^e$, alors qu'il est de $1/8^e$ pour le sulfamide non benzylé. Pour donner un terme de comparaison, la sulfamido-chrysoïdine a un coefficient thérapeutique de $1/4$.

En clinique, le B.A.Ph.S. est parfaitement toléré : citons l'observation d'un enfant de 15 kg. qui prit 12 gr. de B.A.Ph.S. pendant 8 jours sans présenter aucun trouble. Or, ces doses sont très au-dessus des doses thérapeutiques employées habituellement dans le traitement des colibacilloses : deux grammes par jour chez l'enfant, trois à cinq grammes par jour chez l'adulte, telles sont les doses que nous avons employées habituellement avec succès.

INCIDENTS ET ACCIDENTS DE LA CHIMIOTHERAPIE

Dans ces incidents et accidents, la prédisposition joue un grand rôle. Certains sujets peuvent absorber des doses considérables de médicament sans être nullement incommodés.

GATÉ cite le cas d'un sujet psychasthénique qui a pu absorber (de sa propre initiative) et sans incident, 5 à 6 grammes par jour pendant 20 jours consécutifs.

Paul BLUM, Jean BRALEZ, Max LARDAT et LE BALC'H ont vu à leur consultation un soldat, âgé de 21 ans, qui fut d'abord soigné au Centre Prophylactique de Saint-Denis, du 25 octobre 1937 au 22 novembre 1937, pour une urétrite aiguë. On lui ordonna 3 gr. par jour de 1162 F du 5 au 12 novembre 1937. Amélioré, mais non guéri, le 22 novembre il partit pour un camp de manœuvres. Et, sur sa propre initiative, du 22 novembre 1937 au 4 mars 1938, date à laquelle il fut revu (soit 102 jours), il prit tous les jours 1 gr. 50 à 3 gr. de 1162 F., soit plus de 200 gr. de 1162 F !

Le 4 mars, la blennorragie était guérie, comme on peut s'en douter. Il n'avait présenté absolument

aucun trouble et un examen de sperme montra la présence de spermatozoïdes de mobilité et de densité normales.

Nous passerons rapidement sur les incidents tels que asthénie, céphalée, pâleur, troubles gastro-intestinaux, érythèmes, etc..., extrêmement rares avec le B.A.Ph.S. (moins de 1 % d'érythèmes).

Nous ferons seulement remarquer :

1° Que ces incidents sont particulièrement fréquents aux fortes doses, surtout à partir de 4 grammes de sulfamide *pro die*.

2° Qu'ils sont fréquents dans les traitements ambulatoires et rares chez les malades alités et gardant la chambre : DOLLFUS insiste dans sa communication à la Société d'Ophtalmologie pour que les nourrissons atteints de conjonctivite blennorragique soient hospitalisés pendant le traitement organo-soufré. Sur 9 malades traités suivant la méthode de DEES et COLSTON, malades alités ou gardant la chambre, PETGES et DEPRECQ n'ont constaté absolument aucun trouble.

3° Que les malades ne doivent pas s'exposer au soleil pendant leur traitement, de manière à éviter les accidents de photosensibilisation, très nombreux aux dires de FRANCK.

4° Que le 1399 F. semble un peu moins toxique que le 1162 F.; que le 46 R. P. et 40 R. P. présentent pratiquement une innocuité absolue.

5° Que lorsqu'un médicament est mal toléré, il est

indiqué d'en employer un autre. Certains malades intolérants à l'un, supportent parfaitement un autre.

Les cyanoses

La cyanose est un phénomène presque constant au cours du traitement quelque peu prolongé par le sulfanilamide, surtout à doses importantes.

C'est un état caractérisé par la coloration bleue ou violacée de la peau et des muqueuses. Le symptôme relève de pathogénies différentes :

— L'une, connue, due à la sulfhémoglobinémie, marquée et d'apparition rapide (surtout à la suite d'ingestion de sulfates alcalins) et à la méthémoglobinémie : la pathogénie de cette dernière serait la suivante, d'après GLEY : lorsque le sang ne contient pas de sulfures, l'hydroxylamine formée aux dépens de la fonction amine du 1162 F., se réduit en oxydant l'hémoglobine qui passe à l'état de méthémoglobine.

— L'autre, encore inconnue : certains auteurs la rattachent aux troubles de la fonction martiale et la traitent par le fer; d'autres (LONG et BLISS), à la baisse de la réserve alcaline. Le plasma sanguin de tous les sujets traités par le sulfanilamide présente un abaissement de son pouvoir de combinaison avec le CO_2 . Ils ont observé 4 cas d'acidose avec urines alcalines sans acétonurie. Sans qu'ils aient pu nettement élucider le mécanisme de ce phénomène, ils recommandent, pour le prévenir

avec succès, l'administration de bicarbonate de soude, qui est très compatible avec le sulfanilamide, et pour le combattre, des injections intraveineuses et sous-cutanées de lactate de soude.

Accidents nerveux

Ils n'ont pas été signalés, ni avec le 1399 F. ni le 46 R. P. ou B. A. Ph. S.

Avec le 1162 F, apparut une névrite optique chez une jeune fille de 16 ans, chez qui on reprit trois fois de suite la thérapeutique malgré des signes évidents d'intolérance : céphalée, diarrhée, cyanose, vraisemblablement due à la méthémoglobinémie; car la jeune fille prenait un reconstituant à base de sulfate de fer. Son cas est à rapprocher des observations de confusion mentale au cours de la sulphémoglobinémie rapportées par PATON et EATON.

Cette névrite disparut d'ailleurs rapidement après interruption du médicament.

Avec le D. B. 90, LÖHE, SCHÖLSKE et ZÜRN ont observé 4 cas de névrites graves :

- Paralysies des jambes et des bras (après 60 gr.).
- Paralysie des membres inférieurs (après 30 gr.).
- Névrite du domaine péronier.
- Paralysie des 2 jambes (après 27 gr.).

Toutes ces lésions régressent difficilement.

HÜLLSTRUNG et KRAUSE rapportent le cas d'un jeune homme de 25 ans qui fit une polynévrite motrice

grave dans le domaine du sciatique poplité externe, moins intense dans celui du nerf tibial (35 gr.).

Cette paralysie semble définitive. Expérimentalement le D. B. 90 provoque chez le pigeon une lésion élective de l'appareil neuro-musculaire.

PAUTRIER et LAUGIER pensent que ces lésions pourraient être favorablement influencées par la vitamine B1.

Si la méthémoglobinémie a un pronostic favorable, elle disparaît 24 heures après l'interruption du traitement, le pronostic de la sulfhémobloginémie est un peu plus sérieux; elle est surtout dangereuse chez les malades anémiques : on peut la traiter par de l'oxygène et des transfusions.

Aussi la constatation d'une cyanose marquée doit imposer immédiatement un examen spectroscopique du sang.

Quant à la cyanose, sans méthémoglobinémie ou sulfhémoglobinémie associées, elle est légère, au début tout au moins, et d'apparition lente; et tous les auteurs s'accordent à dire qu'elle autorise à continuer l'organo-sulfothérapie. Ces cyanoses n'ont jamais été observées dans le traitement par le B. A. Ph. S. sauf si le patient avait pris un cathartique salin pendant le traitement.

Les récents travaux de FERNET, DUREL, DUBOST et PELLERAT laissent penser que la cyanose est bien due à la méthémoglobine mais dissocient celle-ci des acci-dents toxiques (*Soc. fr. de Derm.*, 7 nov. 1938).

Les altérations sanguines

Depuis l'usage des produits sulfamidés, à notre connaissance, 9 cas d'agranulocytose ont été publiés, dont 8 en Amérique et en Angleterre avec une guérison et un en France qui a guéri.

Ces agranulocytoses sont apparues après un traitement intensif et prolongé et, d'autre part, il s'agit presque toujours de malades ayant subi en même temps d'autres traitements chimiques (arsénobenzol dans deux cas).

La crainte de tels accidents, en somme exceptionnels, et que l'on a signalés dans les chimiothérapies les ser les organo-soufrés. M. TOURAINE remarque que la fréquence de l'agranulocytose au cours de la chimiothérapie est la même que chez les sujets non traités chez lesquels se développe une agranulocytose primitive et considère que le rôle de la chimiothérapie ne pourrait être que secondaire. Cependant, la gravité de ces accidents doit nous faire prendre deux précautions:

— La première est de proscrire les associations chimiothérapiques et en particulier l'or et l'arsenic. En présence d'un malade atteint de syphilis ou de blennorragie, par exemple, on aura recours au Bismuth, qu'on donnera en même temps que l'organo-soufré et sous surveillance leucocytaire.

— La deuxième est de pratiquer systématiquement chez tout malade soumis à la médication, plusieurs examens de sang, un tout au moins vers le huitième ou dixième jour.

On pourra voir se développer des anémies, qui comme les agranulocytoses sont des phénomènes d'idiosyncrasie. Elles apparaissent surtout avec des doses fortes : HARVEY et JANEWEY citent l'observation de deux malades qui, ayant fait une anémie hémolytique aiguë à la suite de fortes doses de sulfamide, ont pu, par la suite, reprendre leur traitement à doses modérées sans être incommodés.

Un malade de GATÉ et CUILLERET présentant, avant toute médication, une réaction myéloïde, supportait néanmoins de façon parfaite la chimiothérapie.

L'examen cytologique systématique du sang montre plusieurs éventualités :

1° Le plus souvent, aucune modification importante (d'après ORR, GATÉ, DOUKAN, FERNET, etc.).

2° Rarement une chute marquée des globules rouges s'accompagnant parfois (FAVRE et GATÉ) de leucopénie, souvent sans aucun phénomène d'intolérance.

La prudence exige ici la cessation de la thérapeutique.

Le retour à la normale se fait généralement en 8 jours.

3° L'hyperleucocytose est fréquente : chez 1/5° des malades environ.

4° La formule leucocytaire montre quelques altérations :

— Si la leucopénie est rare, la polynucléose est

fréquente et généralement en rapport avec l'hyperleucocytose (8 sur 36; FERNET, DUREL, PELLERAT).

— L'éosinophilie a été rencontrée souvent : 16 cas sur 36 (FERNET, DUREL, PELLERAT). On ne sait pas encore si elle présente un rapport quelconque avec les exanthèmes.

— Notons que le B.A.Ph.S. entraîne très rarement des modifications sanguines.

— Ni MULLER sur 120 cas, ni GOURNAY sur 220 cas (sauf un érythème s'accompagnant d'éosinophilie), ni COKKINIS n'ont observé de modifications sanguines.

Voici l'opinion de ce dernier auteur : « Le B.A.Ph. S. est remarquablement exempt d'effets toxiques... ».

ACCIDENTS RENAUX DE LA THERAPEUTIQUE ORGANO-SOUFREE

Quoique le sulfamide soit éliminé presque en entier par les urines, l'atteinte rénale est extrêmement rare.

MARSHALL expérimentant sur le chien et le lapin n'a jamais pu obtenir de troubles durables de la fonction rénale, malgré des doses massives et répétées : de l'ordre de 1 à 4 gr. de sulfamide par voie buccale.

Parfois seulement, la filtration glomérulaire est momentanément diminuée, principalement à la suite d'injections intra-veineuses massives. La clinique confirme ces données expérimentales.

LONG et BLISS ont examiné avec soin les urines de malades qui ont reçu du sulfamide, sans jamais remarquer le moindre signe d'irritation rénale, mais ils ont établi que des reins, altérés déjà, excrètent beaucoup plus lentement le sulfamide que des reins normaux. Le produit tend alors à s'accumuler dans le sang ; pour cette raison, d'après ces auteurs, il faut surveiller son élimination avec un soin tout particulier et cesser de le prescrire dès que son taux sanguin atteint 15 ou 20 milligrammes pour 100 cc³.

Dans une observation rapportée par Armand DELILLE et ses collaborateurs, l'enfant atteint d'une méningite cérébro-spinale eut, un moment donné, un état comateux avec anurie, azotémie et respiration un peu irrégulière. Les auteurs se sont demandé s'il fallait considérer ces symptômes comme une conséquence de l'infection méningococcique, ou les imputer aux doses élevées de sulfamide administrées.

WHITBY, enfin, a signalé une irritation du « tractus urinaire ».

BOUCHARD a signalé un cas d'anurie ayant duré 24 h., des cas où la constante est augmentée, l'élimination de la phénolphtaléine diminuée, et où l'urine contient des cylindres.

BARBELLION, sur 150 malades soumis au traitement :

1. n'a jamais trouvé d'albumine ;

2. a observé un cas de cylindrurie survenu après l'absorption de 5 gr. de médicament le 1^{er} jour, et de 3 gr. le deuxième jour : cylindres et hématies dans l'urine. Retour à la normale dix jours après.

3. La constante, d'après cet auteur, a souvent tendance à s'élever. Entre autres, un malade passe de 0.070 à 0.098 après avoir absorbé 12 gr. de médicament. Un néphrectomisé pour tuberculose rénale, avec une constante de 0.152, absorbe 20 gr. de médicament en 15 jours ; 14 jours après l'arrêt de traitement, sa constante est encore de 0,167.

4. Phénolsulfonephtaléine - L'élimination est souvent diminuée. Tel malade passe de 70 à 35 et à 30 et se maintient à 30, vingt-six jours après l'arrêt du

traitement. Tel autre passe de 60 à 30 et reste à 45, treize jours après l'arrêt du traitement.

En conclusion, l'atteinte rénale est rare et transitoire dans le traitement par le sulfamide. Cependant, il est prudent de pratiquer systématiquement avant tout traitement une recherche de l'albuminurie, et, si elle existe, se montrer prudent dans l'administration du médicament.

Quant au Benzyl amino-phényl sulfamide, son indice de toxicité (1/40), inférieur à celui du sulfamide (1/8), nous laissait prévoir son excellente tolérance par le rein. En effet, sur plusieurs centaines de malades, nous n'avons jamais observé d'atteinte rénale. Nous avons pu l'administrer sans aucun inconvénient à des femmes enceintes albuminuriques, à des scarlatines albuminuriques, et nous avons pu voir l'albuminurie disparaître au cours du traitement.

SPERMATOGENESE ET CHIMIOTHERAPIE SOUFREE

MM. JAUBERT et MOTZ, à la Société de Biologie, ont publié une note dans laquelle ils concluent à l'action inhibitrice des corps sulfamidés sur le spermatogénèse de l'homme. Ils parlent d'ailleurs de diminution de spermatozoïdes et non pas de disparition.

C'est ainsi qu'au lieu de 83,5 % de sujets ayant plus de cent spermatozoïdes par champ, chez des blennorragiques traités par les méthodes classiques, ils en ont trouvé seulement 39,13 % avec plus de cent spermatozoïdes par champ chez des patients traités par le sulfamide. MILIAN commente les faits de la façon suivante : « Les auteurs ne disent pas bien à quelles époques de la blennorragie ont été faites leurs numérations, ce qui a une grosse importance pour apprécier la cure médicamenteuse. En effet, dans la blennorragie humaine, tout l'arbre spermatique y compris le testicule subit l'influence du gonocoque qui l'envahit plus ou moins ».

GAUTIER a souligné l'intérêt de faire des examens non seulement après traitement, mais aussi avant, de façon à les rendre comparatifs. Il a observé une di-

minution du nombre de spermatozoïdes dans 50 % des cas.

BARBELLION et TORRÈS-LÉON ont surtout étudié les altérations de la spermatogénèse dans les urétrites non gonococciques chez lesquelles l'examen de sperme avant le traitement peut être demandé avec moins de risques que lorsqu'il s'agit de blennorragiens, et pour plusieurs de leurs malades ils ont pu pratiquer un examen avant traitement et le dernier jour de ce traitement, parfois même l'examen a été refait dans les semaines qui suivirent. En considérant les chiffres trouvés le dernier jour du traitement, BARBELLION et TORRES-LÉON enregistrent une diminution de 50 % du nombre des spermatozoïdes dans 69 % des cas.

PAUTRIER et LAUGIER font remarquer qu'il importe de distinguer les chiffres trouvés chez des malades neufs et chez ceux ayant eu un passé génital. Ils admettent que l'action inhibitrice sur la spermatogénèse existe mais qu'elle n'est que passagère.

GROLLET et LAURENT-GERARD, DUREL, employant des composés divers, n'ont vu guère de modification de la spermatogénèse. Ces données ont été confirmées expérimentalement par MILIAN sur le lapin, DUREL et Mlle RATNER, PALAZZOLI et NITTI, LEVADITI et VAISMAN, PAUTRIER et LAUGIER sur le cobaye.

Rappelons enfin l'observation citée plus haut, de ce militaire qui, en 102 jours, prit plus de 200 grammes de sulfamide sans aucune modification de son liquide séminal.

En conclusion, en mettant les choses au pire, l'at-

teinte de la spermatogénèse est légère et transitoire.

Dans le traitement de la blennorragie, elle ne peut pas être mise en balance avec les avantages que présente la médication organo-soufrée. Il est bien classique de dire que la blennorragie est la cause principale de la stérilité et chez l'homme et chez la femme.

Dans les colibacilloses, l'atteinte de la spermatogénèse sera encore moins à craindre, étant donné que les doses employées sont beaucoup moins fortes.

Quant au B.A.Ph.S., rappelons que sa toxicité est infiniment plus faible que celle du sulfamide, et son indice thérapeutique de $1/40^e$ contre $1/8^e$ pour le sulfamide.

MECANISME DE L'ACTION DES ORGANO-SOUFRES DANS LA COLIBACILLOSE URINAIRE

Ce mécanisme est encore inconnu. Diverses hypothèses ont été soulevées. En tous cas, un fait est certain : les résultats *in-vivo* ne sont pas superposables à ceux obtenus *in-vitro*. En effet, LONG et BLISS ont trouvé que le 1162 F était peu actif *in vitro* sur le B. coli et sur le B. typhique para A et para B.

COKKINIS pense que les organo-soufrés donnent naissance dans le sang à des produits antiseptiques, et pour que ces produits agissent, il faut donc que les foyers infectieux soient suffisamment irrigués pour que le médicament agisse. C'est ce qui explique les insuccès de la chimiothérapie sur les foyers avasculaires, tels que caillots de sang, végétations cardiaques, tissus contus, séquestres osseux. COKKINIS explique de la même façon certains échecs sur certaines vieilles cystites chroniques, où la musculature est épaissie et sclérosée.

Il y a lieu aussi de remarquer que les urines de malades chargées de sulfamide ont une action bactéricide directe. KENNY et ses collaborateurs sont arrivés

à cette conclusion que cette action est certaine et qu'elle est proportionnelle à la quantité de sulfamide éliminée par l'urine. Toutes les souches de colibacilles ne sont pas détruites par les urines chargées de sulfamide.

Nous donnons plus loin un tableau résumant les résultats de cet auteur.

Expérimentalement, BUTTLE, PARISH, etc..., ont vu qu'une dose unique de sulfamide donnait une protection durable chez la souris infectée par environ 100 à 1.000 doses mortelles de bacille d'Eberth, ou paratyphique B.

Pour MAYER, l'aminophénylsulfamide n'exerce pas une action bactéricide ou bactériostatique directe, mais cette action serait produite par certains produits d'oxydation de cette amine qui serait une hydroxylamine. Il ne serait pas possible de doser celle-ci dans le sang. En effet, du fait de l'instabilité de cette hydroxylamine, les quantités circulant dans le sang sont certainement très faibles ; MAYER n'a jamais essayé de l'isoler, car il pense que cette recherche serait très aléatoire. Peut-être est-ce cette hydroxylamine qui, éliminée par le rein, agirait directement in situ sur le colibacille.

Quoi qu'il en soit, le sulfamide est éliminé en presque totalité par les urines où on le retrouve soit à l'état libre (33 %), soit sous forme de dérivé bloqué, acétylaminophénylsulfamide (67 %).

EMPLOI DES CORPS ORGANO-SOUFRES, BENZYLAMINO-PHENYLSULFAMIDE EN PARTICULIER, DANS LA COLIBACILLOSE URINAIRE

L'héexaméthylène tétramine employée depuis une trentaine d'années avait acquis une sorte de monopole dans la thérapie des affections inflammatoires de la vessie et du bassin, mais son emploi n'est pas sans présenter parfois certains inconvénients (albuminurie, hématurie). Il en est de même d'autres produits proposés pour le traitement des cystites ; dérivés de l'acide salicylique, colorants, arsenicaux, et qui sont le plus souvent impuissants à combattre une infection grave.

Dans ces conditions, on comprend l'intérêt qui s'attache à toute nouvelle thérapeutique dans ce domaine.

Nous apportons les résultats de notre expérimentation faite avec le benzylamino-phényl sulfamide (ou 46 R. P.) que nous avons employé sous forme de comprimé à 0 gr. 50 et désigné dans cette thèse par les initiales B. A. Ph. S.

Cependant, nous étudierons tout d'abord les résul-

faits obtenus par différents auteurs par le sulfamide sur les affections urinaires et accessoirement typhiques, puis les résultats obtenus par le p. amino-phényl sulfamide et nos observations personnelles.

MEAVE KENNY et ses collaborateurs ont été les premiers à étudier d'une façon systématique l'action du sulfamide sur les infections urinaires à coli.

Après une brève analyse de ce travail, nous donnons une traduction intégrale des conclusions :

« Les auteurs rapportent 46 cas qui se répartissent ainsi :

1. Pyélites de la grossesse : 16 cas.
2. Infection urinaire de l'état puerpéral : 17 cas.
3. Infection urinaire pré ou post-opératoire : 9 cas.
4. Pyélite simple : 2 cas.
5. Cystite : 2 cas.

Les malades ont été traités pendant 5 à 7 jours par de petites doses de sulfamide.

Les deux premiers groupes virent leurs urines devenir stériles en 4 jours, les infections pré ou post-opératoires en 3 jours, les pyélites et les cystites guérissent en 3, 2, et 7 jours.

Comme dans les cas précédemment exposés, la température revient à la normale en 48 h. au plus. La guérison, qui se manifeste par l'éclaircissement des urines, suit de près la chute de la température.

Le traitement a un effet rapide et uniforme, et le médicament est relativement peu coûteux, et ne cause pas de nausées ni de troubles digestifs, comme en provoquent souvent l'acide mandélique et le chlorure

d'ammonium, particulièrement chez les femmes enceintes.

Les auteurs ont étudié l'action bactéricide *in vitro* des urines de malades soumis au traitement. Ils sont arrivés à la conclusion que cette action est certaine, qu'elle est proportionnelle à la quantité de sulfamide éliminée par l'urine, mais que l'action *in vitro* n'est pas exactement superposable à celle *in vivo* : le pouvoir bactéricide de l'urine des malades soumis au traitement est variable, et la susceptibilité de cette action différentes souches de *bacterium coli* varie considérablement aussi : certaines souches se montrent très résistantes *in vitro*, alors qu'*in vivo* elles succombent à l'action du médicament.

Le tableau suivant résume les résultats qu'ils ont obtenus en fonction de la concentration du médicament (en mgr. pour 100 cc³).

Ils distinguent trois réactions : 1°. Les cultures poussent (désignées par ++); 2°. Elles ne poussent pas (désignées par —); 3°. Elles demeurent inchangées en l'état de bactériostase (désignées par +).

Sulfamide en mgr par 100 cc ³	Nombre de cas	Culture après 24 heures d'incubation		
		++	+	—
0	96	100	0	0
3 à 24,9	48	62,5	18,7	18,8
25 à 49,9	20	55	15	30
50 à 100	38	21	15,7	63,3

Donc, à une concentration de 50 à 100 mgr. environ, 20 % des colonies continuent à évoluer.

Voici les conclusions de ce travail :

Conclusions

1. — De petites doses de p-aminobenzènesulfamine, par voie buccale, ont fait disparaître rapidement les *bacterium coli* et les cellules de pus de l'urine chez 46 femmes atteintes d'infections de voies urinaires, et ont provoqué une rémission des symptômes.

2. — Dans tous les cas d'infection par *bactérium coli* typiques, le médicament a agi efficacement sur l'infection et sur les symptômes. Dans un seul cas le médicament n'a eu aucune action sur des bacilles coliformes atypiques, mais le traitement a été efficace dans deux cas d'infection par *bact. ærogènes* et *proteus*.

3. — On a observé assez souvent chez des femmes enceintes la réapparition de la bactériurie, mais aucune rechute avec symptômes cliniques ne s'est produite dans une série de 16 cas de pyélite de grossesse.

4. — La rapidité d'action et la simplicité d'administration de la sullfamide lui donnent une valeur particulière dans la pyélite de grossesse, et dans le traitement pré-opératoire des malades de gynécologie. Une seconde raison pour l'emploi de ce médicament est son prix peu élevé, en comparaison des autres désinfectants urinaires.

5. — Des manifestations toxiques de l'administration de la sulfamide, telles que la sulfhémoglobinémie, la méthémoglobinémie, et la céphalée, se produisirent chez quelques malades, mais n'incitèrent pas à interrompre le traitement.

6. — La sulfamide par voie buccale rend l'urine bactéricide pour certains *bacterium coli*.

7. — Le pouvoir bactéricide de l'urine est approximativement proportionnel à la quantité de sulfamide.

8. — Toutes les souches de *bacterium coli* ne sont pas également susceptibles à cette action bactéricide, certaines y résistent complètement.

9. — Les souches qui sont résistantes à l'action bactéricide *in vitro* ne le sont pas nécessairement *in vivo*.

Des recherches faites par HELMOTZ et ØESTERBERG ont donné des résultats quelque peu différents. Ces auteurs ont observé l'action bactéricide de l'urine contenant du sulfamide sur trois souches de colibacille, et sur le *bacterium lactis ærogènes*, mais une action variable sur différentes souches de cocci et sur le *protéus vulgaris* : cette différence entre les résultats *in vivo* et ceux obtenus *in vitro* semble indiquer que, comme on l'a déjà soupçonné, l'action du sulfamide dans l'organisme pourrait ne pas être directement et exclusivement bactéricide.

Ces auteurs ont, d'autre part, souligné l'importance du pH urinaire. Dans les urines alcalines le sulfamide

a une action bactéricide marquée et qui augmente avec l'alcalinité. Pour une même concentration de sulfamide, HELMOLTZ a montré que le pouvoir bactéricide de l'urine augmentait si on passait du pH⁶ au pH^{7.5}. Dans le premier cas le nombre de microbes est resté inchangé après 24 heures. Tandis que dans le second il a passé de 660 éléments à 0.

Cependant DUNLOP, dans le *British Medical Journal of Urology* (déc. 1937), pense que les alcalins agissent surtout en amenant une action mécanique diurétique. HEAVE KENNY et ses collaborateurs ont traité 46 cas de colibacillose urinaire chez les femmes enceintes : il ne leur a pas paru nécessaire d'administrer des préparations acides ou alcalines, car le traitement est cliniquement actif pour des variations du pH urinaire de 5,2 à 6,8.

GAUDIN et ses collaborateurs ont administré du sulfamide à 100 malades après prostatectomie transurétrale, à partir du jour de l'opération et jusqu'au cinquième jour après. Un nombre égal de cas ne recevant aucun antiseptique urinaire a été examiné à titre de contrôle. Les doses de sulfamide administrées allaient de 3 à 4 gr. par jour. Dans 9 cas, il fallut cesser l'administration du sulfamide à cause des réactions fâcheuses.

Les auteurs concluent de leurs observations que l'administration du médicament de façon habituelle dans les cas de ce genre ne semble pas indiquée. Ils n'ont pu prouver de façon concluante que l'administration de sulfamide réduise l'infection de l'urine

après 5 jours de traitement. Les réactions au médicament peuvent contrarier la guérison.

COKKINIS rapporte, dans le *British Medical Journal*, 57 cas d'infection génito-urinaire non gonococciques traités par les médicaments suivants: sulfamide, prontosil soluble, prontosil rouge, soluseptazine, septazine, uliron.

Sur 26 cas d'uréthrites et 4 cas d'épididymites, on trouve :

- une fois du streptocoque viridans à l'état pur;
- d'autres fois, soit du colibacille à l'état pur;
soit des microbes variés en association, le plus souvent colibacille, streptocoque, staphylocoque, parfois fœcalis.

Sur ces 4 cas d'épididymite, 1 échec :

Dans ce cas, il s'agissait d'une épididymite sans urétrite, chez un prostatique, mais on trouva dans le résidu des colibacilles, du streptocoque et du staphylocoque.

Sur les 26 cas d'uréthrites aiguës non gonococciques (comme le prouvaient tous les examens de laboratoire ainsi que la réaction de complément), trois échecs où on trouva des germes variés associés et en particulier des staphylocoques blancs, du fœcalis et des diphtéroïdes.

Dans 12 cas d'infections urinaires primitives, pyélites et cystites aiguë et subaiguë, 1 échec et 3 rechutes. L'échec fut dû à l'arrêt du traitement, la médication ayant été mal supportée.

Enfin, COKKINIS traita 9 cystites compliquant une hypertrophie sénile de la prostate :

— 4 cas furent traités avant et après la prostatectomie sus-pubienne pendant 5 jours ;

— 3 eurent rapidement des urines aseptiques ;

— Le quatrième avait une azotémie à 1 gr. 10. Pendant 3 jours, il reçut 2 gr. de sulfamide. Ses urines étaient presque claires, mais on fut obligé d'interrompre la médication parce qu'elle était mal supportée.

Peu de jours après l'opération, une rechute se produisit et on trouva dans l'urine du coli, du protéus et du staphylocoque. En trois jours, le médicament, cette fois bien supporté, éclaircissait les urines.

15 jours après l'azotémie était à 0 gr. 54.

Dans le cas n° 5, un homme de 69 ans ayant une grosse déficience rénale, vit sa pyurie disparaître en 4 jours par 2 grammes de sulfamide. Opéré 3 jours après, on lui fit un drainage sus-pubien. Il mourut 8 jours après d'insuffisance rénale ; il n'avait pas reçu de médication après son opération.

Cas n° 6. — Un homme de 74 ans subit un drainage sus-pubien. Il reçut ensuite du sulfamide qui ne fut toléré que pendant 2 jours. Cependant, la pyurie avait diminué et l'azotémie avait baissé de 1 gr. à 46 mgr. La pyurie reparut : une culture montra la présence de colibacilles et de foecalis et en quelques jours l'urée monta à 1 gr. Remis à la médication organo-soufrée qui fut bien tolérée, les urines s'éclaircirent, l'urée tomba à 0 gr. 52 et la prostate fut énucléée avec succès quelques jours après.

Le cas n° 7 fut un succès.

Mais les cas n° 8 et 9 furent des insuccès complets. Il s'agissait d'infections à microbes associés.

Dans tous les cas, conclut COKKINIS, aucune action toxique ne fut observée sur le rein, quoique, au début, il craignait de porter une atteinte de plus à des reins certainement touchés par la rétention (1 was afraid of doing additional injury to kidneys already damaged by obstruction) .

Enfin, 5 infections secondaires à des rétrécissements donnèrent deux échecs au traitement.

Il s'agissait d'associations microbiennes où on trouvait du staphylocoque ou du B. Proteus.

Dans un dernier cas, cystite consécutive à une fistule néoplasique colo-vésicale, la médication fut inopérante. Il s'agissait d'une infection à organismes variés : colibacille et fœcalis en particulier.

Peut-être aussi, dit COKKINIS, un des facteurs des échecs de la chimiothérapie fut une inflammation chronique de la muqueuse ayant entraîné une sclérose de la musculature dans les vieilles rétentions vésicales.

En France, PALAZZOLI, entre autres auteurs, obtenait des résultats comparables dans les colibacillooses aiguës et chroniques. Ses résultats furent inconstants. Lorsque les urines étaient alcalines, les microbes disparaissaient, en règle générale, très rapidement par l'action du médicament.

Cet auteur a ainsi traité avec succès : 1° Deux pyélonéphrites aiguës, une colibacillurie chronique, par le 1762 F. La disparition de la colibacilliose est survenue du quatrième au huitième jour; 2° Deux bactériuries à colibacilles, éclaircies l'une par le 1162 F., l'autre par le 1399 F., et deux pyélites anciennes où les urines re-

devinrent normales par l'administration de petites doses (2 gr.) de ces produits. Dans deux cas de cystites chez la femme, le sulfamide fut sans effet.

Dans les uréthrites banales à bâtonnets, les résultats, par contre, ne furent pas probants. Les urines s'éclaircissent dans certains cas rapidement, et la sécrétion s'atténue; dans d'autres, le sulfamide reste inefficace.

Ajoutons enfin à cette étude de l'action des sulfamides sur le colibacille, son action dans un cas de bacillurie typhoïdique traitée par le sulfamide, que cite BARER dans *The Lancet* du 23 octobre 1937.

1° Un cas de pyélite typhoïdique qui n'avait pas réagi à l'hexamine montrait encore des B. typhosus dans trois cultures d'urine différentes, après trois semaines de traitement par le mandélate d'ammonium.

2° Après 5 jours de traitement par la sulfamide, les cultures étaient négatives, mais la bacillurie typhoïdique réapparut quand on cessa le traitement.

3° L'urine devint stérile au bout de 4 jours d'un nouveau traitement par la sulfamide, et après 14 jours d'administration de sulfamide la bacillurie ne réapparut pas.

Nous en arrivons au traitement des colibacilloses urinaires par le benzylamino phénylsulfamide. Nous donnons d'abord les résultats obtenus grâce à ce corps par le Docteur Herbert WEINGARTEN, assistant du Service d'Urologie de l'Hôpital François-Joseph à Vienne, résultats publiés dans la *Mediz. Klin.* du juillet 1937. Voici la traduction de cet article :

« Nouveaux procédés de traitement des affections inflammatoires aiguës de la vessie :

Nous avons essayé ce produit dans trois groupes d'affections :

A. — Dans la cystite diffuse aiguë.

B. — Dans la cystite du col (trigonite).

C. — Dans les rétentions urinaires avec infections d'origines diverses.

A. — 70 malades environ appartiennent au premier groupe et parmi ceux-ci 90 % sont des femmes. Nos malades étaient venues consulter avec des troubles typiques de cystite, dans tous les cas nous fîmes la cystoscopie et l'examen bactériologique des malades. Le B.A.Ph.S. était donné aussitôt à raison de 4 comprimés par jour et les malades devaient revenir le surlendemain. A ce moment la plupart d'entre elles ne souffraient plus et avaient une urine beaucoup plus claire. On leur demandait de continuer le traitement pendant quatre jours et de revenir consulter. A cette deuxième visite on faisait une cystoscopie et un examen microscopique de contrôle. Dans la plupart des cas, ce contrôle montrait l'absence de germes : streptocoques, staphylocoques et colibacilles et cette disparition avait donc été constatée en 6 jours. On assurait la guérison en continuant le traitement à la dose de 3, puis de 2 comprimés par jour pendant une semaine encore. L'examen cystoscopique fait au septième jour montrait généralement une amélioration notable et, dans ce cas, une nouvelle cystoscopie au bout de 15

jours montrait que la muqueuse vésicale était revenue à son état normal.

Voici une de nos observations :

OBSERVATION I

A. D..., 20 ans, vient le 17 décembre 1936 avec de la pollakiurie, des brûlures à la miction et des douleurs dans le bas-ventre. La cystoscopie montre une cystite diffuse, les urines sont claires, il y a des traces d'albumine mais pas de dépôt lithiasique — dans le sédiment urinaire des leucocytes abondants, quelques globules rouges et des cellules épithéliales isolées — à la culture : staphylocoques blancs. Le 19 décembre, les troubles subjectifs sont fortement améliorés, le 21 décembre l'urine est claire sans albumine, la culture est stérile. Le 23 décembre, une cystoscopie montre encore quelques petits reliquats de cystite mais la malade peut être considérée comme guérie.

Chez les sujets hospitalisés, nous avons pu constater l'effet analgésique rapide du B. A. Ph. S. Le premier jour du traitement, avant même que la pyurie diminue, les malades signalent souvent la disparition de leurs troubles. D'une façon générale, tous les symptômes subjectifs disparaissent au deuxième ou au troisième jour. Chez les hommes, il semble que les infections mixtes et les changements de la flore urinaire sont plus fréquents alors que les colibacilles dispa-

raissent, d'autres germes deviennent prépondérants, puis disparaissent à leur tour.

Voici par exemple une observation :

OBSERVATION 10

F. W..., 34 ans, était hospitalisé au service de médecine depuis 15 jours pour troubles de cystite et douleurs dans la région rénale à droite. Les traitements avec les désinfectants urinaires étaient restés sans succès. Le 17 décembre 1936, la cystoscopie montre une cystite diffuse, les urines sont troubles avec des leucocytes et des germes nombreux à l'examen, à la culture du colibacille. Le 18 décembre, grosse amélioration subjective, urine plus claire, à la culture : colibacilles et streptocoques. Le sédiment montre de nombreux leucocytes, pas de globules rouges, pas d'éléments rénaux. Le 19 décembre, les urines sont claires, il n'y a pas d'albumine, pas de dépôt, le malade est subjectivement guéri. Le 22 décembre, la cystoscopie montre une vessie normale, il reste quelques leucocytes à l'examen du sédiment, les urines sont claires, il n'y a pas d'albumine, rien par ailleurs.

Nos autres observations sont du même ordre et nous permettent de voir que dans la cystite microbienne aiguë, quel qu'en soit l'agent causal, le B.A.Ph.S. s'est montré très efficace et ceci sans aucun traitement local adjuvant.

Dans la pyurie amicrobienne ou dans la pyélite, l'action n'est pas meilleure que celle constatée avec les anciens désinfectants urinaires, mais elle n'est pas non plus inférieure.

Il est difficile d'apprécier le mécanisme d'action de la médication. Parfois des résultats objectifs et subjectifs étaient constatés alors que la bactériurie persistait à côté de l'action bactéricide, il y a donc une action générale stimulante non dénuée d'importance.

Il faut enfin insister sur l'effet analgésique qui nous a paru marqué et très rapide. Peut-être ceci est-il dévolu au groupe amide, une étude pharmacologique précise de ces substances permet d'entrevoir des résultats intéressants.

B. — Nos cas de cystite du col (trigonite) concernent tous des femmes et peuvent être divisés en deux groupes. Dans le premier, il s'agit de femmes aux environs de la ménopause qui se plaignent de pollakiurie, de douleurs et de légère incontinence; il s'agit généralement de multipares et l'on trouve un certain degré de cystocèle. La cystoscopie montre un trigone légèrement congestionné avec des vaisseaux dilatés, la muqueuse est hyperémiée et il y a de la stase. L'urine est presque toujours stérile.

Dans ces cas, la médication sulfamidée ne nous paraît pas indiquée, elle reste d'ailleurs sans effet.

Dans un deuxième groupe de sujets, il s'agit d'inflammation véritable du col de la vessie produite par des germes peu virulents. Le B.A.Ph.S. exerce une excellente action analgésique mais sans toutefois avoir d'effet sur les germes eux-mêmes et la bactériurie dans ces cas se montre très rebelle.

C. — Les cas d'infections chroniques avec rétention caractérisent la troisième série de malades que nous

avons traités. Il s'agit principalement de prostatiques avec rétention et infection, de pyélite par lithiase du bassinet, de cystite au cours de papillomes vésicaux et enfin de cas d'infection par sonde à demeure.

Dans ces cas, rarement nous avons eu des résultats et ils furent toujours fugaces surtout lorsqu'il s'agissait de prostatiques anciens avec résidu vésical abondant. Les autres pouvaient être améliorés mais la cessation du traitement faisait réapparaître les troubles.

Le bénéfice apporté par le B.A.Ph.S. nous a semblé être une clarification des urines persistants 14 jours environ après la cessation du traitement. Avec d'autres méthodes de traitement, cette clarification ne persiste que 4 ou 5 jours après cessation mais, d'une façon générale, l'influence du médicament sur l'infection fut minime.

Les actions secondaires du B.A.Ph.S. ont été parfois des sueurs. Tout récemment deux de nos malades ont accusé quelques troubles gastriques légers. Par contre, nous avons pu constater l'amélioration de douleurs rhumatismales et dans d'autres cas une augmentation de l'appétit. Le médicament a été parfaitement toléré à la dose de 2 grs par jour (4 comprimés). Nous n'avons pas tiré bénéfice d'une posologie plus forte, souvent même la dose de 1 gr. à 1 gr. 50 nous a paru être suffisante.

Conclusions

Le benzyl-amino-phényl-sulfamide est un médicament nouveau utilisable avec succès dans la cystite mi-

crobienne aiguë, il donne des résultats supérieurs aux anciennes préparations du groupe de l'hexaméthylène en ce qui concerne son activité, sa tolérance par l'organisme, la commodité de son emploi et l'absence de toute action secondaire nuisible. Lorsque les indications en sont correctement posées, on n'observe pour ainsi dire jamais d'échecs, son action analgésique rapide et l'amélioration des troubles subjectifs qu'elle entraîne sont particulièrement remarquables. Dans les infections chroniques, l'effet de ce médicament n'est pas supérieur mais n'est pas inférieur à celui des anciens désinfectants urinaires.

Nous pouvons rapprocher ces observations d'une qui nous a été communiquée par M. DUGRENOT, interne de l'Hôpital Saint-Lazare :

Obs. D..., malade de 76 ans. Le 15 juin 1936, la malade présente un petit épisode fébrile avec courbature, céphalée et une pyurie totale. Les urines sont d'un trouble homogène, il y a un peu de pollakiurie. On trouve dans la région lombaire une douleur sourde, bilatérale, l'abdomen est douloureux dans son ensemble mais surtout au niveau des deux points para-urétraux. L'examen des urines montre des cellules épithéliales du bassin et du rein, des polynucléaires, des hématies et de grandes quantités de colibacilles. L'azotémie est à 2 gr. 50, il y a peu de constipation.

Du 18 au 21 juin, la malade est traitée par des vaccins et de l'uuroformine, il n'y a aucune amélioration.

Le 21 juin, on donne 3 comprimés de B.A.Ph.S. pris à 9, 12 et 17 heures à l'exclusion de tout autre médicament et l'on continue les jours suivants.

Le 23 juin, les urines sont parfaitement claires, la température normale, on continue cependant la thérapeutique.

Le 1^{er} juillet, la malade présente un érythème morbilliforme que l'on attribue au traitement et on le suspend.

Le 25 août, une nouvelle poussée ressemblant tout à fait à la première se développe, on ne donne à la malade que deux comprimés de B.A.Ph. S par jour et cette thérapeutique ne sera mise en œuvre que trois jours seulement. Dès le deuxième jour de la thérapeutique, les urines sont normales, depuis la malade suivie régulièrement jusqu'au début de 1937, n'a plus eu de poussées semblables, parfois les urines sont un peu troubles et il suffit de reprendre la médication pendant 2 à 3 jours pour que la pyurie cesse. Il n'y a eu aucun autre phénomène cutané à signaler.

Dans d'autres pays, en Pologne en particulier, A. PLON obtenait lui aussi des résultats intéressants par le 46 R. P., résultats publiés dans le numéro de *Medycyna i Przyroda*, mai 1938, n° 5, sous le titre : La pyurie chez les enfants et sa thérapie.

Voici le résumé de cet article :

L'auteur décrit le caractère de la maladie. Il constate qu'il y a trois groupes de la pyurie, à savoir :

- 1° la forme septique,
- 2° celle résultant de maladies contagieuses,
- 3° la forme chronique.

La forme septique de la pyurie est une maladie très grave avec un grand nombre de décès. Le traite-

ment consiste à l'application d'une grande quantité de liquide et de sucre. La transfusion de sang donne également des bons résultats.

En ce qui concerne le deuxième groupe, la pyurie est due à une maladie contagieuse : grippe, angine, inflammation d'oreille. Dans ce cas, il est nécessaire d'augmenter la résistance de l'organisme par la transfusion du sang et si l'origine de l'infection est connue, de tendre à la guérison des symptômes locaux. En outre, il faut appliquer les médications désinfectant les urines mais à condition de l'application de doses assez considérables : hexaméthylènetétramine 2-3 gr. par jour, hemthysal urotropine 5 cc. intramusculaires ou intra-veineux. Dernièrement on applique les produits sulfamidés per os, Benzyl-amino-phényl-sulfamide, avec des résultats satisfaisants. Les doses à appliquer sont : un demi-comprimé trois fois par jour ou deux injections intramusculaires de 5 cc. de Soluseptazine par jour.

Un diagnostic certain est très difficile dans la pyurie chronique. Celle-ci est généralement causée par les défauts anatomiques. Dans ces cas les malades doivent être traités en clinique; dans les cas de la pyurie causée par la rénale lithiase, il est indiqué d'employer la balnéothérapie ».

J. MULLER, dans la *Schw. Med. Woch.* du 28 mai 1938, publie le résultat de ses expérimentations, sous le titre : « Des expériences cliniques avec la thérapeutique septazinée ».

Il a traité ainsi 3 pyélocystites aiguës, 2 pyélites ai-

guës, par 1 gr. 50 de B.A.Ph.S. par jour. La guérison a été obtenue en 4 à 8 jours. Voici les conclusions de cet auteur : « Les avantages particuliers de cette médication sont représentés par sa rapidité d'action et par sa parfaite tolérance. Nous n'avons jamais observé de lésions toxiques chez les quelque 120 cas d'érysipèle, de pyélocystite, de septicémie, de méningite purulente, de scarlatine compliquée, traitée jusqu'ici par le B. A. Ph. S. Il est vrai que dès l'apparition de l'amélioration, nous avons cessé le plus souvent la septazine et l'avons remplacée par des désinfectants plus doux comme le salol et l'urotropine, etc..., pour reprendre plus tard, en cas de nécessité, une nouvelle série de septazine.

Dans un cas de cystite seulement, guérie au bout de quelques jours par la septazine, nous avons observé un exanthème morbilliforme de la face avec poussée thermique à 37°8. Deux jours après la cessation de la septazine, ces phénomènes disparaurent; il est possible qu'il s'agissait ici d'un exanthème septazinique inoffensif.

Nous n'avons jamais observé d'accidents relatés dans la littérature au cours du traitement par des préparations analogues (sulfamide), comme par exemple la leucopénie, l'anémie, l'agranulocytose, la cyanose par méthémoglobinémie et sulfhémoglobinémie, *des réactions rénales*, enfin des réactions générales, comme la céphalée, les vertiges, les nausées ».

L'opinion de COKKINS est comparable à ce sujet sur la non toxicité du B. A. Ph. S. : « Il est remarquablement exempt d'effets toxiques... ».

OBSERVATIONS

Sur les six observations que nous publions, quatre sont complètement inédites. Elles ont été recueillies dans le service du Docteur GOURNAY, médecin chef de l'hôpital de Montfermeil.

— Deux d'entre elles sont des observations de pyuries d'enfants à colibacilles.

— Deux autres rapportent des cas de pyélonéphrites aiguës gravidiques.

— Des deux dernières, l'une est une observation de colibacillose urinaire chronique chez une femme âgée, porteuse d'un rhumatisme infectieux, où le traitement organo-soufré agit également sur la colibacillose et sur le rhumatisme.

— Enfin, à ces six observations, nous ajouterons un cas d'urétrite non blennorragique, observée dans le service de consultation du Docteur Paul BLUM, au Centre Prophylactique de l'Hôpital Saint-Denis.

OBSERVATION N° I

Pyurie chez une enfant

La jeune M..., Jacqueline, âgée de 5 ans, est envoyée à l'hôpital par son médecin avec le diagnostic de pyélo-

néphrite. L'enfant présente en effet une fièvre élevée, de type oscillant, atteignant parfois 40°, des phénomènes urinaires marqués, en particulier mictions douloureuses et fréquentes; de la constipation, le tout datant du 1^{er} mars environ.

A son entrée, le 9 mars 1937, la température est à 38°2, les fosses lombaires sont souples, dépressibles mais douloureuses à la palpation profonde, surtout à droite, les urines sont troubles : 350 cm³ émis en sept fois, en 24 heures.

L'examen cyto-bactériologique extemporané pratiqué le lendemain dans les urines recueillies par sondage montre de nombreux polynucléaires altérés et de nombreux colibacilles.

L'enfant est mise, dès le 9 mars 1938, à la médication par le B. A. Ph. S. à la dose de 4 grammes, en même temps que l'évacuation alvine est assurée.

Le 12 mars, on trouve quelques très rares polynucléaires, pas de colibacilles.

Le 13 mars et les jours suivants, les urines sont limpides et les mictions indolores.

Le 15 mars, absence d'éléments cellulaires, absence de germes. La petite malade est ramenée dans sa famille le 17 mars.

OBSERVATION N° II

Colibacillose chez une scarlatine

La jeune Madeleine L..., 4 ans, est passée dans le service de contagieux, le 24 mai 1937, pour une scarlatine.

L'examen cyto-bactériologique des urines, pratiqué le jour même, montre la présence de nombreux polynucléaires et d'abondants bâtonnets Gram négatifs (colibacilles).

L'enfant fut traitée du 25 mai au 7 juin par de l'hexaméthylène-tétramine associée à une médication acidifiante, sans résultats notables. La malade reçoit, à partir du 7 juin 1937, du B. A. Ph. S. à la dose de deux grammes par jour.

Le 15 juin, les urines sont complètement éclaircies : l'examen cyto-bactériologique ne met en évidence aucun germe.

La malade sort le 24 juin, avec un excellent état général et sans éléments anormaux dans les urines.

OBSERVATION N° III

Colibacillose chez une femme enceinte de trois mois

Cette femme, Emilienne F..., 23 ans, entre dans le service le 16 juin 1937 pour douleurs lombaires, frissons, sueurs abondantes, vomissements, dysurie et pollakiurie, le tout s'accompagnant d'une asthénie intense et ayant débuté quelques jours auparavant.

La température est de 39°3 à l'entrée. Les urines troubles contiennent à l'examen cyto-bactériologique de très nombreux colibacilles.

La malade est mise immédiatement au traitement par le B. A. Ph. S. à la dose de 5 grammes par jour en prises fractionnées.

Rapidement, la température descend à la normale (20 juin) et dès le 22 juin, les urines sont aseptiques. La guérison s'est maintenue depuis, malgré l'apparition d'oreillons à la date du 26 juin.

OBSERVATION N° IV

Colibacillose chez une femme enceinte de six mois

Cette femme est envoyée à l'hôpital par son médecin, le 17 octobre 1937, pour menace d'avortement. Depuis

huit jours, la malade se plaint de violentes douleurs lombaires, de frissons; la température est aux environs de 39° depuis cette époque; les urines troubles. L'examen bactériologique y montre la présence de nombreux colibacilles.

Le 18, la malade reçoit 2 gr. 50 de B. A. Ph. S.; le 19 et les jours suivants, 5 gr.

Rapidement, les urines s'éclaircissent, la température tombe, et le 25 octobre un examen d'urines ne peut mettre en évidence la présence d'éléments anormaux dans les urines.

OBSERVATION N° V

Suzanne C..., 27 ans.

Avait été envoyée dans le service par son médecin pour mise en observation. Cette femme présentait, en effet, depuis 4 mois des crises comitiales.

Au cours de son séjour à l'hôpital, vers le 10 décembre 1937, la malade se plaint de douleurs lombaires, présente un crochet thermique vespéral et les urines deviennent troubles. Un examen cyto-bactériologique pratiqué le 12 décembre au matin révèle une colibacillurie abondante.

On prescrit 5 grammes de B. A. Ph. S. par jour et de l'huile de paraffine.

Rapidement, les douleurs lombaires disparaissent, la température baisse et est normale au bout de quatre jours. Un examen d'urines pratiqué à ce moment montre l'absence complète de colibacilles.

La guérison, contrôlée par des examens d'urines répétés, s'est maintenue pendant les mois suivants.

OBSERVATION N° VI

*Colibacillose chez une femme atteinte d'autre part
de rhumatisme infectieux.*

Guérison de la colibacillose et du rhumatisme sous l'action du benzyl-amino-phényl-sulfamide.

W..., 52 ans. Suivie par le Docteur GOURNAY depuis février 1934 pour un rhumatisme infectieux remontant à novembre 1933; cette malade avait vu son rhumatisme amélioré mais non guéri par la myochrysine.

En septembre 1936, apparaît une cystite : les urines sont troubles, les mictions fréquentes et impérieuses; il y a des clochers thermiques et l'examen cyto-bactériologique montre la présence de nombreux colibacilles.

Sous l'action des divers traitements classiques, les phénomènes fonctionnels et généraux s'améliorent, mais les urines restent toujours troubles.

Le 8 février 1937, un examen cyto-bactériologique des urines montre, dans un culot de centrifugation important, purulent, des leucocytes très abondants et de très nombreux bacilles Gram négatif mobiles.

Dès ce moment, la malade reçoit chaque jour 3 gr. de B. A. Ph. S. comme seule thérapeutique. Au bout de 3 à 4 jours, elle se plaint de nausées et on décide de continuer le traitement par périodes alternées de trois jours : trois jours de traitement, trois jours de repos. Sous l'influence de cette thérapeutique, les symptômes rhumatismaux et urinaires s'amendent fortement.

Le 22 février 1937, les douleurs ont disparu, les urines ne sont plus louches; on trouve un culot de centrifugation peu important, légèrement blanchâtre, renfermant plus de mucus que de pus; il y a quelques leucocytes et quelques bacilles mobiles.

Le 11 mars 1937, les urines sont complètement claires; il n'y a pas de culot de centrifugation, quelques cellules pavimenteuses, un à deux leucocytes par champ, pas de germes.

OBSERVATION N° VII

L. P..., 31 ans.

En 1926, première blennorragie traitée pendant son service militaire, guérie en quatre mois.

Depuis mai 1937, il présente un écoulement traité par la gonacrine.

Le 22 novembre 1937 : pas de suintement, urines claires dans les deux verres. Nous préconisons l'épreuve de la bière et de grands lavages au permanganate de potassium à 0 gr. 10 pour 1.000.

Le 26 novembre : urines claires dans les deux verres; nous avons pu prélever une goutte, qui, examinée, montre de nombreuses cellules, une association colibacille et entérocoque; mais il n'a pas été trouvé de gonocoques. Nous préconisons de grands lavages au permanganate à 0,15 pour 1.000.

Le 3 décembre, les urines sont claires dans les deux verres, mais une goutte persiste : nous passons l'explorateur 17; pas de littrite. Au toucher rectal, la prostate est normale.

Le 5 décembre, goutte persistante; urines louches dans le premier verre, claires dans le second. Nous donnons le 46 R. P. à la dose de 1 gr. 50 par jour pendant huit jours.

Le 10 décembre, urines louches dans le premier verre, claires dans le second; continuation du traitement.

Le 13 décembre, les urines sont claires dans les deux verres; la goutte matinale a disparu, le canal est sec.

Interruption du traitement. Le 20 décembre, même état.

Commentaires

Nos résultats ont donc été satisfaisants. Cinq cystites, ou pyélonéphrites aiguës, ont été guéries dans des délais allant de 4 à 8 jours, et, une cystite chronique en 14 jours, enfin une urétrite à colibacilles en 8 jours. Très rapidement, les signes fonctionnels et généraux se sont amendés.

Le médicament fut très bien supporté, sauf dans l'observation n° 6, où la diminution de la dose suffit à faire cesser les nausées signalées par la malade.

Quoi qu'il en soit, cette thérapeutique, même atoxique, ne doit être employée que sous surveillance médicale. Autant que possible, le malade sera couché ou gardera tout au moins la chambre, et suivra un régime lacto-végétarien.

Pour *combattre la constipation*, dont le rôle est si important dans la genèse des pyélonéphrites à colibacilles, on n'emploiera évidemment pas de purgatifs cathartiques. L'huile de paraffine ou de vaseline nous semble indiquée et c'est elle qui nous a donné les meilleurs résultats.

La dose à employer nous semble être de l'ordre de 1 gr. à 2 gr. en quatre prises chez l'enfant, de 4 gr. à 5 gr. chez l'adulte. Et la médication sera poursuivie pendant 5 à 10 jours.

CONCLUSIONS

1° La médication organo-soufrée (particulièrement par le Benzyl-amino-phénylsulfamide ou 46 R. P.) se montre active sur les localisations urinaires du colli-bacille, tant pyélites, cystites qu'urétrites aiguës ou chroniques.

2° On devra dans un premier temps traiter la *constipation* qui existe fréquemment : elle est le premier terme du syndrome entéro-rénal; on évitera les cathartiques salins et on emploiera de préférence l'huile de paraffine.

3° Le B. A. Ph. S. est un produit remarquablement atoxique : son indice thérapeutique est de 1/40°, ce qui laisse une grosse marge de sécurité.

4° Les enfants et les femmes enceintes supportent remarquablement bien cette thérapeutique.

5° L'action des organo-soufrés serait surtout marquée en milieu alcalin.

6° Il semble aussi que la médication organo-soufrée agisse expérimentalement sur le groupe Eberth

— para A et B et en clinique sur certaines localisations urinaires du bacille d'Eberth.

7° Les accidents de la chimiothérapie semblent en fait rares et sont le fait de posologies trop élevées : à la dose de 1 à 2 gr. chez l'enfant, de 3 à 5 gr. chez l'adulte, le B. A. Ph. S. paraît pratiquement atoxique.

8° Il n'en est pas moins vrai que la chimiothérapie ne doit être employée que sous surveillance médicale sévère et à doses fractionnées mais répétées.

Vu :

LE DOYEN :
TIFFENEAU.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :
CHEVASSU.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

La bibliographie des organos-soufrés étant trop vaste, nous ne donnerons ici que celle qui a trait directement ou colibacille (et accessoirement au bacille d'EBERTH).

- BARER. — Typhoid Bacilluria treated with sulphanilamide. *The Lancet*, 23 oct. 1937, n° 5956, 964.
- BLUM, BRALEZ, LARDAT. — In *thèse* de Ronzeaud, p. 58. Paris, 1938, Amédée Legrand, éditeur.
- BUTTLE, PARISH (1937), Mc LEOD, STÉPHENSON. — *Lancet*, 232, 681.
- COKKINIS. — Chimiothérapie sulfamidée dans les infections urinaires non gonococciques. *Brit. Med. J.*, 28 mai 1938.
- DUGRENOT. — *Biologie Médicale*, supplément, mars 1937, page 20.
- GAUDIN, ZIDE, THOMPSON. — L'emploi de la sulfamide après la prostatectomie transurétrale. *J. Am. Méd. Ass.*, n° 23, 4 juin 1938.
- HELMOLTZ et CESTERBERG. — *Am. J. of Urol.* 1936, 35, p. 86. *J. A. M. A.*, 25 sept. 1937, 109, p. 1039.
- HUBER. — *Munch. Med. Woch.* 1936, 83, p. 2109.
- JENNINGS et G. SOUTHWELL, SONDER. — *The Lancet*, 16 oct. 1937, n° 5955, 898.
- KENNY, JOHNSTON, HOEBLER. — *Lancet*, 17 juillet 1937, p. 119.
- LONG et BLISS. — *J. A. M. A.*, 108, 32 (1937).

MULLER. — Au sujet d'expériences cliniques par la thérapeutique septazinée. *Schw. Med. Woch.*, 28 mai 1938.

PALAZZOLI. — *Annales médico-chirurgicales*, tome III, n° 3, mars 1938.

ROSENHEIM. — *Lancet*, 1935, 1, p. 1032.

ROSENTHAL. — *Publ. Health. Rep.* 52, 48, 192, 1211 (1937).

WEINGARTEN. — Nouveaux procédés de traitement des affections inflammatoires aiguës de la vessie. *Mediz. Klin.*, juillet 1937.

TABLE DES MATIERES

Introduction	1
Historique	5
Composition chimique des différents produits..	11
Incidents et accidents de la chimiothérapie....	15
Spermatogénèse et chimiothérapie soufrée....	27
Mécanisme de l'action des organo-soufrés dans la colibacillose urinaire	31
Emploi des corps organo-soufrés benzylamino- phényl sulfamide ou P. amino dans la coliba- cillose urinaire	33
Observations	53
Conclusions	61
Bibliographie	63



IMPRIMERIE SPECIALE
DE
MM. VIGOT Frères



